



ARAŞTIRMA YAZISI

İDİYOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA NEDENİYLE SPLENEKTOMİ YAPILAN HASTALARIN TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kerim Bora Yılmaz¹, Can Atalay¹, Meltem Yüksel², Niyazi Karaman¹, Cihangir Özaslan¹

¹Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye ²Ankara Onkoloji Hastanesi, Hematoloji, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, idiyopatik trombositopenik purpura nedeniyle splenektomi yapılan hastaların tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: 1999-2006 yılları arasında idiyopatik trombositopenik purpura tanısıyla splenektomi yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, cerrahi öncesi ve sonrası uygulanan medikal tedaviler, tedavi başlangıcından cerrahiye kadar geçen süre, aşılama durumu, uygulanan cerrahi tedavi, aksesuar dalak varlığı ve cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar kaydedilerek hastaların ameliyat sonrası erken ve geç dönemdeki trombosit yanıtları incelendi.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşı 38 (14-67) olan beş erkek ve sekiz kadın hasta alındı. Hastaların hepsinde ilk başvuru bulgusu kanamaydı. Medikal tedavi sonucunda hastaların ikisinin steroide bağımlı, 11'inin ise steroide yanıtı olmadığı saptanarak splenektomi uygulandı. Postoperatif komplikasyon olarak iki hastada geçici kanama ve hematoma saptanırken, iki hastada pnömoni gözlemlendi. Postoperatif kısa dönem takipte 11 (%84) hastada tam yanıt, bir (%8) hastada parsiyel yanıt elde edilirken bir (%8) hastada ise yanıt olmadığı gözlemlendi. Hastaların uzun dönem takiplerinde ise dokuz (%69) hastada tam yanıt, bir (%8) hastada parsiyel yanıt alınırken, üç (%23) hasta da yanıtı olmadığı değerlendirildi.

Sonuç: Splenektomi kronik idiyopatik trombositopenik purpura tedavisinde medikal tedaviye yanıtı olmayan olgularda güvenle uygulanabilen bir cerrahi girişimdir ve splenektomiyle bu hastalarda uzun süreli yanıt almak mümkündür.

Anahtar sözcükler: idiyopatik trombositopenik purpura; splenektomi; tedavi

İletişim Bilgileri:

Dr. Can Atalay

Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi, Ankara, Türkiye

e-mail: atalay_can@hotmail.com

Marmara Medical Journal 2009;22(1):008-011



EVALUATION OF TREATMENT RESULTS OF PATIENTS TREATED WITH SPLENECTOMY FOR IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

ABSTRACT

Objective: The treatment results of patients treated with splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura were evaluated in this study.

Patients and Methods: Patients treated with splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura between 1999-2006 were retrospectively evaluated. Patients' age, gender, preoperative and postoperative medical treatments, duration from the beginning of the treatment to surgery, vaccination status, type of surgical treatment, presence of accessory spleen, and postoperative complications were recorded and early and late postoperative thrombocyte responses were evaluated.

Results: Five male and eight female patients with a mean age of 38 (14-67) were included in the study. Bleeding was the presenting sign in all patients. Splenectomy was performed since two patients were dependent on and 11 patients were unresponsive to steroid treatment. Two patients had temporary bleeding and hematoma whereas two patients had pneumonia as postoperative complications. Eleven patients (84%) had complete response, one patient (8%) had partial response and one patient (8%) was unresponsive in the early postoperative follow-up period. During the long-term follow-up, nine patients (69%) had complete response, one patient (8%) had partial response and three patients (23%) were unresponsive to splenectomy.

Conclusion: Splenectomy can be performed safely in idiopathic thrombocytopenic purpura patients unresponsive to medical treatment to obtain sustained response.

Keywords: Idiopathic thrombocytopenic purpura, Splenectomy, Treatment

GİRİŞ

İdiyopatik trombositopenik purpura [İTP], bağışıklık sisteminin trombosit otoantijenleri ile reaksiyona girmesi sonucunda trombosit yıkımı ve/veya trombosit üretiminin baskılanması ile ortaya çıkan otoimmün bir hastalıktır. Trombosit membran proteinleri antijenik özellik kazanarak bağışıklık sistemi tarafından otoantikör ve sitotoksik T hücre yapımına neden olurlar. İlk antijen yanıtı dalakta oluşur ve bunu başta kemik iliği olmak üzere diğer antikör oluşturan dokuların uyarılması izler. Oluşan otoantikörler ya trombositlere bağlanarak fagositoz, kompleman aktivasyonu ve lizis ile trombosit yıkımına ya da megakaryositlere bağlanıp trombosit yapımını azaltarak trombositopeniye neden olurlar¹.

İTP çocukluk yaş grubunda genellikle kendini sınırlayan akut bir tablo ile ortaya çıkar. Erişkin grupta ise 100.000'de 5-10 sıklıkla görülür ve hastaların %30-40'ı asemptomatiktir. Erişkinlerde akut ataklar sonrasında kronikleşme sıktır². Hastaların trombosit sayısı $150 \times 10^9/L$ 'nin altındadır, ancak erişkinlerde trombosit sayısı $<30 \times 10^9/L$ olduğunda veya mukozal kanama varlığında;

çocuklarda ise trombosit sayısı $<10 \times 10^9/L$ olduğunda veya mukozal kanama varsa tedavi önerilmektedir^{3,4}. Tedaviye immunsupresyonla başlanır. Oral veya intravenöz steroid tedavisi ve yanıt alınamayan olgularda intravenöz immunglobulin [IVIg], anti Rh immunglobulin "anti-D" veya kombinasyon tedavisi uygulanabilir^{3,4}. Dalak antitrombosit antikörlerin oluştuğu ve opsonize trombositlerin yıkıldığı asıl organ olduğu için immunsupresif tedaviye yanıt vermeyen erişkinlerde ikinci basamak tedavi splenektomidir^{4,5}. Splenektomi uygulanacak İTP'li hastalarda konjenital aksesuar dalak olabilir ve normal populasyonun %10'unda mevcuttur. İTP'li hasta grubunda aksesuar dalağın cerrahi sırasında rezeksiyonu tedavinin başarısı açısından önemlidir.

Bu çalışmada, İTP nedeni ile takip edilen, steroid ve IVIg ile birinci basamak tedaviye yanıt alınamayan ve splenektomi yapılan hastaların cerrahi tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ-YÖNTEM

1999-2006 yılları arasında İTP tanısıyla splenektomi yapılan ve takip edilen olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların



yaşı, cinsiyeti, cerrahi öncesi ve sonrası uygulanan medikal tedaviler, tedavi başlangıcından cerrahiye kadar geçen süre, aşılama durumu, uygulanan cerrahi tedavi, aksesuar dalak varlığı ve cerrahi sonrası gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Ayrıca, hastaların ameliyat sonrası kısa (ilk 3 ay) ve uzun (>3 ay) dönemdeki trombosit yanıtları incelendi. Hastalar splenektomi sonrası trombosit sayılarına göre; tam yanıt alınan ($>150 \times 10^9/L$), parsiyel yanıt alınan ($50-150 \times 10^9/L$) ve yanıtsız olgular ($<50 \times 10^9/L$) olarak gruplandı. Splenektomi sonrası hastalar takip edilerek son durumları değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya İTP tanısıyla splenektomi uygulanan sekizi kadın ve beşi erkek 13 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 38 (14-67) idi. Hastaların hepsinde ilk başvuru bulgusu kanamayıydı. Hastalarda görülen kanamalar menoraji, diş eti kanaması ve epistaksis şeklindeydi. Bir hastada mide kanaması ilk bulgu olarak ortaya çıkarken bir hastada da doğum sonrası durdurulamayan kanama saptanmıştı. Trombositopeni döneminde bir hastanın eklem ağrısı yakınması mevcutken bir hastanın da baş ağrısı semptomları belirgindi. İki hastada ağız içi renkli döküntüler ve beş hastada ise peteşi ve purpura mevcuttu.

Hastalara birinci basamak tedavi olarak 1 mg/kg/gün dozunda metilprednizolon verildi. Medikal tedavi sonucunda hastaların ikisinin (%15) steroide bağımlı, 11'inin ise (%85) steroide yanıtsız olduğu saptandı. Splenektomi öncesi takip süresi 6-122 ay (ortalama 24 ay) arasında değişmekteydi. Splenektomi öncesi tümü steroid alan hastaların sekizine IVIG tedavisi de uygulandı.

Cerrahi öncesi 12 (%92) hastaya pnömokok ve H. influenza aşılı yapıldı. Preoperatif dönemde yapılan abdominal ultrasonografide hiçbir hastada aksesuar dalak dokusuna rastlanmaz iken intraoperatif eksplorasyon sırasında üç (%23) hastada aksesuar dalak saptandı. Aksesuar dalakların hepsi dalak

hilusunda yerleşmişti ve cerrahi olarak çıkartıldı.

Postoperatif komplikasyon olarak iki (%15) hastada reoperasyon gerektirmeyen geçici kanama ve hematoma saptanırken, iki (%15) hastada medikal tedaviye yanıt veren pnömoni gözlemlendi.

Postoperatif dönemde hastaların takip süreleri 6-84 ay (ortalama 16 ay) arasında değişmekteydi. Kısa dönem takipte 11 (%84) hastada tam yanıt, bir (%8) hastada parsiyel yanıt elde edilirken bir (%8) hastada ise yanıt olmadığı gözlemlendi. Hastaların uzun dönem takiplerinde ise dokuz (%69) hastada tam yanıt, bir (%8) hastada parsiyel yanıt alınırken, üç (%23) hastada yanıtsız olarak değerlendirildi. Splenektomi sonrası takipte tam yanıt alınamayan hastalardan bir tanesi 3. ayda steroide bağımlı miyopati ve pnömoni nedeni ile bir diğer hasta da 4. ayda kanama nedeni ile öldü.

TARTIŞMA

Bu çalışmada İTP tedavisinde steroid ve IVIG ile yanıt alınamayan hastalarda splenektomi ile yanıt elde edilmiştir. Yanıt elde edilemeyen hastaların prognozları daha kötüdür. Steroid kesildikten sonra hastaların sadece %10-20 kadarı remisyonda kalmaktadır, ancak splenektomi sonrasında bu oran çalışmamızda uzun dönem takipte %77'dir. Splenektomi sonrasında trombosit fonksiyonlarında bozulma başlayan hastalarda steroid tedavisi tekrar uygulanabilir. Semptomsuz veya trombosit sayısı $30-50 \times 10^9/L$ olan İTP hastaları majör kanama olmadıkça takip edilebilir.

Standart tedavilere rağmen 6-12 ay süreyle trombosit sayısı $30 \times 10^9/L$ 'den az olan hastalarda kronik dirençli İTP olduğu varsayılır. Bu olgularda immunsupresyon amaçlı monoklonal antikor anti CD20 (rituximab) veya kostimülatör yolları aktive etmek amaçlı anti CD40L (CD154) monoklonal antikorları uygulanabilir. Ayrıca son yıllarda immunsupresif tedavi dışında rekombinant trombopoetin ve reseptörleri kullanılmaktadır⁶.



İTP splenektomi için en önemli endikasyonlardan birisidir. Klinisyenlerin olası komplikasyonları önemsemesi hastalığın seyri sırasında splenektomi kararının verilmesinin gecikmesinde halen önemli bir faktördür. Enfeksiyon, kanama ve tromboz olasılığı hastaların splenektomi uygulanması yerine uzatılmış medikal tedavi ile takibine yol açmaktadır. Cerrahiye alternatif, birinci ve ikinci basamak uygulanan medikal tedaviler yüksek doz deksametazon, anti-D immunglobulin ve rituximabtır. Bu tedaviler İTP'li hastalarda akut dönemde güvenle uygulanabilmektedir, ancak uzun dönem takip sonuçlarına ve güvenilirliklerine dair yeterli veri mevcut değildir⁷. Çok merkezli büyük serilerde kronik İTP'li hastalarda uygulanacak splenektominin sonuçlarımıza benzer şekilde trombosit sayısını güvenli sınırlara getirmede yararlı olduğu gösterilmiştir^{7,8}.

Splenektomi İTP'li hasta grubunda güvenle uygulanabilecek bir cerrahi girişimdir. Cerrahi girişim sonrası uzun dönem takip sonuçları da hastalığın seyri sırasında splenektominin yararını göstermektedir. Tedavi etkinliğinin artırılması için splenektomi yapılan İTP'li hastalarda aksesuar dalak varsa bulunarak çıkartılmalıdır. Normal populasyonda da görülebilen aksesuar dalak bu grup hastalarda cerrahi tedavinin etkinliğini belirleyen önemli bir faktördür⁹. Cerrahi sırasında saptanamayan aksesuar dalak olguları cerrahi tedaviye yanıt alınmamasının en önemli nedenidir¹⁰. Ultrasonografide aksesuar dalağın ekojenitesi normal dalak dokusu ile aynıdır ve lenfadenopati, leiomyom gibi farklı yapılar ile karışabilir. Şüpheli halde veya splenektomi sırasında saptanamadığı düşünülüyorsa ^{99m}Tc ile işaretlenmiş eritrositler ile yapılan sintigrafi yararlı olabilir¹¹.

Bu çalışmada splenektomi için hastalara açık laparotomi tekniği uygulanmıştır. Laparoskopik splenektomi operasyon süresini bir miktar uzatmakla birlikte, kısa hastanede yatış süresi, ağrı palyasyonunun daha kolay olması ve iyi kozmetik sonuçları nedeni ile açık tekniğe tercih edilmektedir^{12,13}. Açık cerrahi tekniğin aksesuar dalak varlığını

saptamadaki üstünlüğüne karşı çıkan ve laparoskopik tekniğin de güvenli olduğunu bildiren çok merkezli çalışmalar mevcuttur^{12,13}. Sonuç olarak, açık veya laparoskopik splenektomi kronik İTP tedavisinde medikal tedaviye yanıtız olgularda güvenle uygulanabilen bir cerrahi girişimdir ve splenektomiyle bu hastalarda uzun süreli yanıt almak mümkündür.

KAYNAKLAR

1. McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2007; 44 (suppl5): S3-S11.
2. Schwartz J, Leber MD, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel JB. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003;72:94-98.
3. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Hematol* 2003; 120: 574-596.
4. Beardsley DS. ITP in the 21st century. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:402-407.
5. Pamuk GE, Pamuk ÖN, Başlar Z, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002; 81: 436-440.
6. Metjan A, Abrams CS. New insights and therapeutics for immune-mediated thrombocytopenia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 71-84.
7. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90: 72-77.
8. Louwers H, Vellenga E, Houwerzijl EJ, et al. Effects of prednisone and splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: only splenectomy induces a complete remission. *Ann Hematol* 2001; 80: 728-732.
9. Yalçın B, Tuğcu H, Kocabıyık N, et al. Aksesuar dalak. *Gülhane Tıp Dergisi* 2004; 46: 351-352.
10. Velanovich V, Shurafa M. Laparoscopic excision of accessory spleen. *Am J Surg* 2000; 180: 62-64.
11. Andrews MW. Ultrasound of the spleen. *World J Surg* 2000; 24: 183-187.
12. Sampath S, Meneghetti AT, MacFarlane JK, Nguyen NH, Benny WB, Panton ON. An 18-year review of open and laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2007; 193: 580-584.
13. Targarona EM, Trias M. Laparoscopic surgery of the spleen. *World J Surg* 2007; 31: 1363-1364.